

Mycobactéries

Les mycobactéries ont été classées en 1959 par Runyon en quatre groupes selon deux caractères cultureux : vitesse de croissance et pigmentation des colonies. Cette classification purement microbiologique tend à être remplacée, en séparant les souches qui sont potentiellement pathogènes pour l’homme de celles qui ne le sont pas. Ainsi, trois grandes entités cliniques se distinguent :

- la tuberculose, dont les agents responsables sont *Mycobacterium tuberculosis*, découvert en 1882 par Robert Koch, et plus rarement en France *Mycobacterium africanum* et *Mycobacterium bovis* ;
- les mycobactérioses, dont les agents responsables sont les mycobactéries dites atypiques. Ce sont des bacilles acido-alcoolrésistants de l’environnement, éventuellement responsables d’infections opportunistes chez l’homme, et n’ayant pas de parasitisme strict ni de pouvoir pathogène bien établi, à l’inverse des bacilles de la tuberculose humaine. Les plus fréquemment isolées, en fonction du site de l’infection, sont présentées dans le tableau 10 ;
- la lèpre, dont l’agent pathogène est *Mycobacterium leprae*.

La tuberculose maladie atteint, selon l’OMS, 9 millions de personnes par an, et est responsable de 2 millions de décès par an. Maladie liée aux mauvaises conditions socioéconomiques, la tuberculose touche en premier lieu le tiers-monde qui totalise à lui seul 95 % des cas, mais aussi le quart-monde grandissant en Occident.

L’incidence mondiale de la tuberculose est en augmentation de 0,4 % par an, avec une progression plus rapide en Afrique subsaharienne et dans les pays de l’ex-Union soviétique. En Europe de l’Est, le taux de déclaration est plus élevé qu’en Europe centrale et qu’en Europe de l’Ouest avec, respectivement, 104,7, 50,7 et 12,6 cas pour 100 000 habitants. En France, le nombre de cas déclarés reste le plus élevé parmi l’ensemble des maladies à déclaration obligatoire avec 5 374 cas déclarés en 2005. Le taux d’incidence, en diminution depuis 2000, est de 8,9 cas pour 100 000 habitants en 2005. L’Île-de-France et la Guyane sont les régions ayant les plus fortes incidences, respectivement 19,7/100 000 et 44/100 000. Paris et la Seine-Saint-Denis sont les deux départements ayant l’incidence la plus élevée (respectivement 28,7 et 32,6). En Île-de-France, le taux d’incidence est plus du double de la moyenne nationale, du fait de la forte prévalence de l’infection dans la population née à l’étranger, notamment dans un pays d’Afrique subsaharienne. Le taux de déclaration est environ huit fois supérieur chez les personnes nées à l’étranger par rapport à celui des personnes nées en France (41,5 *vs* 5,0/100 000). Quarante-huit pour cent des cas surviennent chez des personnes de nationalité étrangère. Les adultes jeunes (20 à 29 ans), nés en Afrique subsaharienne, sont particulièrement touchés avec un taux de déclaration de 160 pour 100 000. Ce taux est plus faible pour les personnes nées en Asie (53,2/100 000) et en Afrique du Nord (13,7/100 000). Le risque de tuberculose diminue avec l’ancienneté de l’arrivée en France : en 2005, le taux de déclaration était de 250/100 000 chez les personnes arrivées moins de 2 ans avant le diagnostic, alors qu’il était de

Tableau 10. Les principales mycobactéries atypiques responsables d’infections humaines

Mycobactéries	Infections			
	Pulmonaires	Ganglionnaires	Cutanées	Généralisées
<i>M. kansasii</i>	+++			+
<i>M. xenopi</i>	+++			
Complexe aviaire	++	++		++ (sida)
<i>M. scrofulaceum</i>		++		
<i>M. marinum</i>			+	
<i>M. ulcerans*</i>			++	
Complexe <i>M. fortuitum</i>	±		+	
<i>M. malmoëns</i>	+			
<i>M. simiae</i>	+			+
<i>M. szulgai</i>	+			
Autres**	±		±	±

* En pays tropical ; ** Infections pulmonaires : *M. shimoidei* ; infections cutanées : *M. haemophilum* ; infections généralisées chez les sujets atteints de sida : *M. genavense*.

± : Exceptionnellement ; + : rarement ; ++ : souvent ; +++ : presque exclusivement.

In : Wyplosz B, Truffot-Pernot C, Robert J, Jarlier V, Grosset J. – Bactériologie de la tuberculose et des infections à mycobactéries non tuberculeuses. – Rev Mal Respir 1997 ; 14 : p. S36.

13/100 000 chez les personnes arrivées depuis plus de 9 ans. Les personnes sans domicile fixe ainsi que celles résidant en collectivité constituent deux autres groupes de population à risque avec, respectivement, 3,4 % et 13 % des cas de tuberculose déclarés en 2005. Le taux de prévalence de la tuberculose à bacilles multirésistants (résistance associée à l'isoniazide et à la rifampicine) est passé de moins de 1 % avant 2002 à 1,3 % en 2004. Il est de 8 à 14 % en Europe de l'Est. Les facteurs de risque sont principalement la naissance dans un pays étranger, la séropositivité pour le VIH et les antécédents de traitement antituberculeux. Elle touche majoritairement des hommes jeunes nés à l'étranger. Dans le monde, une étude du CDC et de l'OMS réalisée entre 2000 et 2004 montre que 20 % des isolats sont multi-résistants et 2 % sont XDR, c'est-à-dire résistants à l'isoniazide, à la rifampicine et à au moins 3 des 6 principales classes d'antibiotiques de seconde ligne (aminoglycosides, polypeptides, fluoroquinolones, thiamides, cyclosérine et acide para-amino-salicylique) (tableau 11).

Une augmentation, en nombre et en proportion, des souches XDR a été observée dans le monde entre 2000 et 2004, passant de 14 à 34 isolats, soit de 5 à 7 % des souches MDR (à l'exclusion des données de la Corée du Sud). Tous les pays sont concernés, et plus particulièrement la Corée du Sud et les pays d'Europe de l'Est (Arménie, République tchèque, Géorgie, Russie). L'augmentation de la proportion des souches XDR parmi les souches MDR est la plus importante en Europe de l'Est (9 % en 2000, 17 % en 2003) et dans les pays industrialisés (3 % en 2000, 11 % en 2004). Le risque d'échec thérapeutique ou de décès est de 20 % pour les souches MDR et de 30 % pour les souches XDR. L'émergence de souches résistantes justifie la détermination de la sensibilité aux antituberculeux dans tous

les cas de tuberculose. En effet, les conséquences de la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux anti-tuberculeux sont graves, car il y a risque d'échec thérapeutique pour le malade et de transmission de bacilles résistants aux sujets vivant à leur contact.

L'histoire individuelle de la tuberculose commence, le plus souvent, par l'inhalation de bacilles disséminés par de fines particules de moins de 5 µm de diamètre lors de la toux ou de l'éternuement d'un sujet contagieux. Seules les tuberculoses pulmonaires sont contagieuses. La majorité des germes inhalés sont arrêtés au niveau des bronches et des bronchioles, puis entraînés par le film du mucus vers le pharynx, où ils sont déglutis. Ils sont alors détruits par l'acidité de l'estomac et les enzymes digestives. Une petite proportion seulement des bacilles atteint les alvéoles pulmonaires. Là, ils sont inactivés par les macrophages selon un mécanisme de phagocytose. Certaines bactéries vont survivre et se multiplier dans la cellule, possiblement par leur caractère individuellement plus virulent. Elles donnent lieu à un petit foyer infectieux avec passage de la paroi alvéolaire jusqu'aux ganglions situés au voisinage. Ces premiers foyers d'infection restent en général limités et la lésion créée par la réaction immunitaire se fibrose. Cette évolution, favorable dans 90 à 95 % des cas, correspond à la primo-infection. À partir de cette infection primaire, d'autres organes peuvent être atteints. Chez 5 à 10 % des individus, les bacilles présents dans le ganglion passent dans la circulation générale et, selon leur localisation, sont responsables de pleurésies, de péricardites, de péritonites tuberculeuses ou de mal de Pott (localisation osseuse). Dans ce cas également, les infections guérissent spontanément chez quatre sujets sur cinq. En revanche, la dissémination de l'infection, au niveau des méninges (notamment chez l'enfant et la personne âgée) ou générale (miliaire tuberculeuse), est le plus souvent mortelle en l'absence de traitement.

Seules 1 à 10 % des personnes infectées par des mycobactéries du complexe *tuberculosis* développeront la tuberculose maladie, la grande majorité présentant une tuberculose latente. Le système immunitaire réussissant moins bien à contrôler les foyers d'infection, il se constitue une cavité en contact avec l'extérieur, la caverne tuberculeuse. À ce stade, un tiers des sujets guérit spontanément, un tiers décède au bout de quelques années, et un tiers développe une tuberculose chronique entraînant la mort après 10 ou 15 ans.

Le rôle du système immunitaire et notamment de l'immunité cellulaire au cours de la tuberculose explique que cette infection soit fréquente au cours du sida (10 à 15 %, particulièrement chez les sujets venant de zones d'endémies telles qu'Afrique et Asie). Elle peut survenir à un stade modéré de l'immunodépression

Tableau 11. Liste des antituberculeux de première et de seconde ligne

Antituberculeux de première ligne	Antituberculeux de seconde ligne
Isoniazide	Streptomycine
Rifampicine	Kanamycine
Éthambutol	Amikacine
Pyrazinamide	Capréomycine
	Éthionamide
	Acide para-amino-salicylique
	Cyclosérine
	Moxifloxacine
	Lévofloxacine

(CD4 < 300/mm³). La fréquence des formes extra-pulmonaires (ganglionnaire, hépatique, splénique) et la fréquence des souches résistantes aux antituberculeux justifient la réalisation de prélèvements biopsiques pour conforter le diagnostic bactériologique et faire un antibiogramme.

Le traitement de la tuberculose requiert une association de quatre antituberculeux de première ligne les 2 premiers mois (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide, éthambutol) puis de deux antituberculeux les 4 mois suivants (isoniazide, rifampicine). En cas de tuberculose multirésistante, le traitement associe 4 ou 5 antibiotiques et doit être maintenu au moins 2 ans. Il est adapté aux données de l'antibiogramme. Le patient, hospitalisé dès la suspicion de tuberculose pulmonaire, est isolé en chambre individuelle afin de limiter le risque de transmission nosocomiale. Des précautions d'hygiène de type « air » (chambre individuelle porte fermée, aération de la chambre, limitation des déplacements du patient, port de masque par le personnel soignant dans la chambre...) sont instaurées jusqu'au rendu de trois crachats ou tubages gastriques consécutifs négatifs à l'examen direct.

L'expression clinique des mycobactérioses est très variée. Les principales localisations de ces infections sont pulmonaires (*Mycobacterium avium-intracellulare*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium xenopi*), cutanées (*Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium ulcerans*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*), ganglionnaires (*Mycobacterium avium-intracellulare*, *Mycobacterium scrofulaceum*) ou généralisées (*Mycobacterium avium-intracellulare*, *Mycobacterium kansasii*). Les mycobactéries atypiques étant des germes opportunistes, il faut donc un faisceau d'arguments cliniques et biologiques (isolement à plusieurs reprises, positivité de l'examen direct) pour affirmer une infection à mycobactérie atypique.

Pour la tuberculose comme pour les mycobactérioses, le diagnostic de certitude dépend de la mise en évidence du germe en culture ou par des techniques de biologie moléculaire. En cas de suspicion de tuberculose, les prélèvements (tubage gastrique, aspiration bronchique, expectoration...) seront répétés 3 jours consécutifs.

Examen microscopique

L'examen microscopique est l'étape initiale du diagnostic bactériologique. Il est réalisé sur les frottis du produit pathologique obtenus après fluidification-décontamination du prélèvement si celui-ci est plurimicrobien. Le genre *Mycobacterium* est défini par son caractère acido-alcoolo-résistant (BAAR). Dans la technique de Ziehl-Nielsen, la fuschine colore en rouge les bacilles qui conservent cette coloration après traitement

par l'acide et l'alcool. Le fond de la préparation est ensuite coloré au bleu de méthylène. Sur frottis convenablement étalés et fixés, les bacilles tuberculeux apparaissent rouge sur fond bleu, groupés en amas serrés (aspect de cordage). La lecture est longue car elle se fait à l'objectif à immersion (×100).

La technique à l'auramine permet une lecture rapide (à l'objectif ×25) bien adaptée aux grandes séries. Au microscope à fluorescence, les mycobactéries apparaissent en jaune fluorescent sur fond rouge. La présence de BAAR et leur aspect seront confirmés par une coloration de Ziehl.

Le résultat de l'examen microscopique est exprimé quantitativement (nombre de BAAR par champ ou nombre de BAAR par lame) pour évaluer la concentration bacillaire. Cet examen n'est pas très sensible, néanmoins près de 50 % des patients atteints de tuberculose pulmonaire à culture positive ont des bacilles visibles à l'examen direct.

Culture

Les mycobactéries sont caractérisées par leurs exigences nutritives et leur croissance lente, ce qui implique l'utilisation de milieux de culture enrichis.

— Culture en milieu solide

La culture sur milieu solide est effectuée sur milieu à l'œuf (milieu de Lowenstein-Jensen et milieu de Coletsos enrichi en pyruvate). C'est la méthode de référence, mais elle nécessite des délais de 3 à 12 semaines selon les espèces de mycobactéries. Les milieux solides sont conservés jusqu'à 3 mois à 37 °C et/ou à 42 °C ou 30 °C en fonction de l'espèce suspectée. Des systèmes commercialisés utilisant des milieux liquides permettent une primoculture plus rapide.

— Culture en milieu liquide

Elle est basée sur l'emploi des milieux liquides 7H9-7H12-7H13 de Middlebrook qui sont des milieux d'enrichissement additionnés d'un mélange d'antibiotiques. Ces milieux, une foisensemencés, sont placés dans un automate qui détecte la multiplication des mycobactéries par la mesure de la diminution de l'oxygène dissous dans le milieu de culture, responsable de la fluorescence d'un composé fluorochrome, ou par la mesure de l'augmentation de la quantité de CO₂ produit. L'emploi de ces milieux permet un gain de temps considérable, soit une réduction de 50 % du temps de culture, en moyenne, par rapport aux milieux gélosés. Ils sont incubés à 37 °C jusqu'à 2 mois. La sensibilité des différentes méthodes, en milieu liquide ou en milieu solide, est équivalente.

Identification

— Identification conventionnelle

C'est la méthode de référence, mais elle présente l'inconvénient d'être longue.

Elle est basée sur les critères culturels de la souche tels que l'aspect des colonies, le délai de primoculture, la température optimale de croissance, la production éventuelle de pigments en fonction de l'exposition de la culture à la lumière et la capacité de cultiver sur des milieux contenant diverses substances inhibitrices. L'orientation fournie par les caractères culturels permet le choix de tests biochimiques usuels pour l'identification d'un bacille tuberculeux : recherche de la production de niacine, d'une activité catalasique et de la thermosensibilité, existence d'une nitrate-réductase.

— Hybridation moléculaire

Des méthodes d'identification rapide après culture en milieu solide ou liquide permettent une orientation ou une identification en quelques heures. Elles sont basées sur l'étude des différences nucléotidiques dans l'espace 16S-23S de l'ARN ribosomal ou sur l'étude de l'ADN ribosomal 16S.

- ADN ribosomal 16S : la technique d'hybridation directe avec une sonde spécifique (Accu Probe Gen Probe) utilise des sondes d'ADN complémentaires de séquences variables des ARN ribosomiques, marquées par un ester d'acridium. La fluorescence émise est mesurée par un chimioluminomètre. Les sondes disponibles identifient les mycobactéries du complexe *tuberculosis* (sans permettre de différencier les quatre espèces), les mycobactéries du complexe *avium-intracellulare*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium kansasii* et *Mycobacterium gordonae*.
- Espace intergénique 16S-23S : une autre technique (Inno-LiPA mycobacteria v2) apparue récemment est basée sur l'amplification par PCR de la région codant l'espace 16S-23S ribosomal, suivie d'une hybridation sur bandelette comportant des sondes d'ADN de 16 espèces de mycobactéries retrouvées en pathologie humaine. L'interprétation des profils d'hybridation permet, en une seule manipulation, l'identification des mycobactéries du complexe *tuberculosis*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium genavense*, *Mycobacterium simiae*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium celatum*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium haemophilum*, *Mycobacterium chelonae*,

Mycobacterium fortuitum et *Mycobacterium smegmatis*. La sensibilité a été évaluée à 100 % et la spécificité à 94,4 %.

- ADN ribosomal 23S : le principe de ces deux trousse (GenoType *Mycobacterium* AS/CM) est le même que précédemment. Le fragment amplifié de 200 paires de base permet l'identification de 26 espèces de mycobactéries, soit 95 % des souches rencontrées en pathologie humaine.
- Gène *gyr B* : le polymorphisme du gène *gyr B* et la délétion de la région RD1 chez *Mycobacterium bovis* BCG permettent l'identification des espèces au sein du complexe *tuberculosis* (trousse GenoType MTBC).

Séquençage

La détermination de la séquence nucléotidique d'un fragment du gène *hsp65* (400 paires de base) est une application prometteuse pour l'identification d'espèce des mycobactéries. En effet, outre le faible délai d'identification, cette technique présente une excellente sensibilité et spécificité. Elle permet de différencier des espèces proches comme *Mycobacterium chelonae* et *Mycobacterium abscessus*.

Le séquençage de l'ADNr16S permet l'identification de nombreuses espèces de mycobactéries. Cependant, son pouvoir discriminant ne permet pas de distinguer *Mycobacterium gastri* et *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae* et *Mycobacterium abscessus* ainsi que *Mycobacterium marinum* et *Mycobacterium ulcerans*.

Techniques de biologie moléculaire pour l'identification directe à partir du prélèvement

Ces techniques permettent d'identifier directement *Mycobacterium tuberculosis* à partir du prélèvement.

— Technique GenoType MTB direct

Le test est basé sur l'amplification de type NASBA de l'ARN 16S suivie de l'hybridation des amplicons sur bandelettes. Elle permet la détection directe de 5 espèces de mycobactéries dans le prélèvement : *Mycobacterium* complexe *tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium kansasii* et *Mycobacterium malmoense*. La présence d'un contrôle interne permet de détecter la présence d'inhibiteurs.

— Technique AmpliCor Roche

La technique amplifie par PCR un fragment du gène codant l'ARN 16S. Elle détecte les mycobactéries du complexe *tuberculosis* et possède un contrôle interne.

— Technique AMTD bioMérieux

La technique basée sur la TMA (*transcription mediated amplification*) cible une séquence spécifique de l'ARN 16S. Elle n'inclut pas de contrôle interne.

— Technique BD ProbeTec

Il s'agit d'une réaction d'amplification par SDA (*strand displacement amplification*). Les cibles sont l'IS6110 et le gène codant l'ARN 16S. Elle contient un contrôle interne.

Ces techniques de détection directe présentent l'intérêt d'être rapides et très spécifiques (97 % pour les laboratoires maîtrisant bien les risques de contamination) par rapport à la culture. Cependant, la sensibilité, pour les produits pathologiques à examen microscopique négatif et culture positive, varie de 50 à 80 % alors qu'elle est proche de 100 % si l'examen direct est positif. La PCR spécifique du complexe *tuberculosis*, dans le cadre d'une tuberculose pulmonaire, n'est donc pas adaptée au dépistage, mais son intérêt repose sur l'identification rapide d'un prélèvement à examen direct positif, permettant d'affirmer la tuberculose et la mise en œuvre d'un traitement adapté. La négativité de la PCR d'un prélèvement négatif à l'examen direct ne permet pas d'exclure une tuberculose.

Antibiogramme

— Méthodes phénotypiques

La méthode phénotypique de mesure de la sensibilité aux antituberculeux la plus couramment utilisée est la méthode dite des proportions, réalisée sur milieu solide ou liquide. Elle permet de déterminer la proportion de bacilles résistants à chaque antituberculeux dans une population bacillaire donnée. L'antibiogramme sur milieu solide de Löwenstein-Jensen, ou méthode des proportions de Canetti, est la méthode de référence. Les colonies obtenues sur les tubes témoins sans antibiotique indiquent le nombre de germes viables contenus dans l'inoculum. Les milieux avec l'antibiotique ont reçu le même inoculum. Les colonies qui y apparaissent ne représentent que les seuls bacilles résistants. Leur nombre, rapporté à celui des germes viables, permet d'apprécier la proportion de bactéries résistantes. Il faut déterminer la proportion de bactéries résistantes et la comparer à la proportion critique. La proportion critique est de 1 % pour l'isoniazide, la rifampicine, l'éthambutol et la streptomycine. L'inconvénient de la technique en milieu solide réside dans la lenteur des résultats, obtenus 8 à 10 semaines après le prélèvement. L'antibiogramme en milieu liquide permet un résultat

plus rapide, en 3 à 14 jours, corrélé à celui de la méthode de référence.

— Méthodes génotypiques

La résistance acquise aux antibiotiques est toujours liée à des mutations des gènes chromosomiques chez les mycobactéries. Les résistances sont acquises indépendamment, en fonction des antibiotiques utilisés pour le traitement.

Les tests de résistance aux antibiotiques par biologie moléculaire détectent les mutations des gènes impliqués dans la résistance aux antituberculeux de *Mycobacterium tuberculosis*. L'avantage réside dans la rapidité du résultat. Cependant, seule la résistance à la rifampicine peut être détectée de manière fiable par une technique commerciale. En effet, les mutations en cause sont localisées sur de courtes séquences nucléotidiques et peuvent être détectées après amplification de ces séquences. Dans le cas de la résistance à l'isoniazide, les mutations impliquées sont localisées sur de longues séquences nucléotidiques, rendant impossible leur détection par simple amplification puis hybridation. La technique d'hybridation moléculaire LiPA permet une détection facile et rapide des quatre mutations les plus fréquentes du gène *rpo B* responsables de la résistance à la rifampicine. Elle peut être réalisée directement sur le prélèvement s'il est riche en bacilles afin de détecter les malades suspects de multirésistance. Le séquençage permet la détermination de la séquence nucléotidique, donc la mise en évidence des modifications génétiques responsables d'une résistance. L'utilisation d'automates de séquençage rend son application possible en routine avec un résultat rapide.

L'inconvénient des méthodes génotypiques est de ne pas prédire à quels antituberculeux les souches sont sensibles. À ce titre, elles ne peuvent remplacer actuellement les méthodes classiques phénotypiques de détermination de sensibilité.

Technique indirecte

— Quantification de l'interféron γ après stimulation par des antigènes spécifiques (Quantiféron®)

Le principe du test est d'évaluer *in vitro* la réponse des lymphocytes T spécifiques à des antigènes simulant les protéines de *Mycobacterium tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10, TB7.7). Le test consiste en un prélèvement sanguin sur trois tubes réactifs, un tube contenant les antigènes spécifiques, un tube contenant un mitogène (contrôle positif) et le troisième un diluant (témoin négatif). Après une incubation de 16 à 24 heures à 37 °C, le plasma des 3 tubes est recueilli après centrifugu-

gation. La deuxième étape consiste à quantifier l'interféron γ (IFN γ) par une technique Elisa.

Ce test permet le diagnostic de l'infection tuberculeuse. Il est une alternative à l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine. L'IDR, test cutané fondé sur une réaction d'hypersensibilité retardée, présente une sensibilité de 75 à 90 % mais une faible spécificité pour dépister un contage tuberculeux. Des faux positifs sont décrits chez les sujets vaccinés par le BCG ou exposés aux mycobactéries non tuberculeuses. De faux négatifs sont décrits dans 10 à 25 % des cas de tuberculose maladie. De plus, la réalisation de l'IDR nécessite du personnel entraîné, la lecture du diamètre d'induration est subjective et ne s'effectue que 72 heures après l'injection, ce qui explique que plus de 30 % des patients ne reviennent pas pour la lecture. Le test sanguin est fondé sur le dosage d'IFN γ produit par les lymphocytes T des sujets sensibilisés à *Mycobacterium tuberculosis* lorsqu'ils sont mis en contact avec des antigènes mycobactériens spécifiques. ESAT-6 (*early secretory antigenic target 6*), CFP-10 (*culture filtrate protein 10*) et Tb 7,7 sont des protéines codées par la région de différence 1 (RD1) de *Mycobacterium tuberculosis*. Ces antigènes sont absents de toutes les souches vaccinales et de la plupart des mycobactéries non tuberculeuses à l'exception de *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum* et *Mycobacterium szulgai*.

Le test sanguin présente donc une spécificité de 98,2 % avec une sensibilité de 89 % chez des patients atteints d'une tuberculose maladie. Un test positif est en faveur d'une infection tuberculeuse mais ne permet pas de différencier la tuberculose infection de la tuberculose maladie.

À ce jour et selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé, le test est indiqué :

- pour réaliser l'enquête (diagnostic de tuberculose infection latente) autour d'un cas, uniquement chez les adultes (de plus de 15 ans) ;
- lors de l'embauche pour les professionnels de santé et pour ceux travaillant dans un service à risque (listés dans les articles R. 3112-1 et R. 3112-2 du Code de la santé publique) dans les mêmes conditions que celles préconisées par les recommandations de l'intradermoréaction ;

- pour aider au diagnostic des formes extrapulmonaires de la tuberculose maladie ;
- avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF- α , selon les recommandations 2005 de l'Afssaps.

Le test n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 15 ans ainsi qu'en cas d'immunodépression. Il n'est à réaliser que 3 mois après le début du contact connu. Le résultat ne doit pas être interprété sans savoir si une IDR n'a pas été réalisée dans le mois précédent.

— Sérologie

La sérologie repose sur la mise en évidence d'anticorps dirigés contre l'antigène 60 de *Mycobacterium bovis* BCG. C'est un antigène de genre, réagissant avec les anticorps synthétisés durant toute infection mycobactérienne, y compris la lèpre. De multiples réactions croisées ont été décrites, notamment avec les corynébactéries et les *Nocardia*. De plus, des réactions non spécifiques ont été observées en cas de mucoviscidose, sarcoïdose, légionellose, infection à VIH... Le manque de spécificité de la sérologie explique le peu d'intérêt de cette technique dans l'aide au diagnostic d'une tuberculose ou d'une mycobactériose.

En conclusion, il apparaît que le diagnostic direct des infections à mycobactéries bénéficie, à l'heure actuelle, des progrès des techniques de culture (rapidité et sensibilité du milieu liquide) ainsi que des techniques d'identification (hybridation moléculaire) et d'antibiogramme. Cet apport contribue à une meilleure prise en charge du patient tuberculeux ou atteint d'une mycobactériose.

Isoniazide, VIH



- Anonyme.
Tuberculose.
BEH – Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire 2007 ; N° 11 : 85-92.
Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs worldwide, 2000-2004.
MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2006 ; 55 : 301-305.
- Demonchy C., Sanson Le Pors MJ, Raskine L.
Mycobactéries du complexe *Mycobacterium tuberculosis* et autres mycobactéries atypiques. 1^{re} partie : Tuberculose.
Feuillets Biol 2006 ; 47/269 : 5-9.
- Demonchy C., Sanson Le Pors MJ, Raskine L.
Mycobactéries du complexe *Mycobacterium tuberculosis* et autres mycobactéries atypiques. 2^e partie : Méthodes d'études biologiques et génotypiques.
Feuillets Biol 2006 ; 47/270 : 27-34.